UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 40

TRAITEMENT
DE LA
MALADIE DE VAQUEZ
PAR LE
PHOSPHORE RADIOACTIF
(P 32)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 25 avril 1955

par

MICHEL-JACQUES POINEAU

Né à SAINT-MICHEL-DE-RIVIERE (Dordogne)
le 15 novembre 1924.

Examinateurs de la thèse :

MM. REBOUL, Professeur..... *Président.*
BLANQUET, Professeur à titre personnel....
LACHAPÈLE, Agrégé..... *Juges*
LAVIGNOLLE, Agrégé.....

LIBOURNE
IMPRIMERIE R. OTTAVIANI
4, Place Decazes, 4

1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547309_0040

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1955 — N° 40

TRAITEMENT
DE LA
MALADIE DE VAQUEZ
PAR LE
PHOSPHORE RADIOACTIF
(P 32)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le lundi 25 avril 1955

par

MICHEL-JACQUES POINEAU

Né à SAINT-MICHEL-DE-RIVIERE (Dordogne)
le 15 novembre 1924.

Examinateurs de la thèse :

MM. REBOUL, Professeur..... *Président.*
BLANQUET, Professeur à titre personnel.... *Juges*
LACHAPÈLE, Agrégé..... *Juges*
LAVIGNOLLE, Agrégé..... *Juges*

LIBOURNE
IMPRIMERIE R. OTTAVIANI
4, Place Decazes, 4

1955

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. R. DUPÉRIÉ, L. CHELLE.

DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, CHARRIER, DUBREUIL, CRUCHET, PERRENS.

PROFESSEURS :

	MM.		MM.
Clinique médicale	CREYX.	Zoologie et parasitologie	R SIGALAS.
id.	BROUSTET.	Pathologie gén. et expérimentale	SARIC.
Clinique chirurgicale	PAPIN.	Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
id.	MASSÉ.	Clinique chirurg. inf. et orthop.	POUYANNE.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.	Clin. des maladies infectieuses	AUBERTIN.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.	Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.	Physique méd. et pharmaceutique.	PIFFAULT.
Anatomie	DUFOUR.	Méd col. et clin. mal. exotiques.	BONNIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.	Clin. malad. cutanées et syphilit.	JOULIA.
Hygiène et clin. de la tuberculose	PIÉCHAUD.	Clin. des mal. des voies urinaires.	DARGET.
Médecine légale et du Travail	DERVILLÉE.	Clin. mal. nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Electroradiol. et clin. d'él. médic.	REBOUL.	Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Chimie	MESNARD.	Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU.
Matière médicale	GOLSE.	Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ.
Pharmacie	VITTE	Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Physiologie	FABRE.	Thérapeutique	F.-J. TRAISSAC
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN	Hydrologie thérap. et climatologie	DUBARRY.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. MAHON (Obstétrique), PAUTRIZEL (Parasitologie), Mlle ROUGIER (Physiologie), M. MOUSTARDIER (Bactériologie).

MAITRES DE CONFERENCES AGRÉGÉS :

	MM.		MM.
Anatomie pathologique	LÉGER	Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Anatomie	RIGAUD	id.	QUILICHINI
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.	Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.
		Biochimie médicale	NEUZIL
		Pathologie expérimentale	FAURE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCES AGRÉGÉ :

M. STOLL (Histologie)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.		MM.
Médecine générale	BERGOUIGNAN.	Obstétrique	CHASTRUSSE.
id.	LENG-LÉVY.	id.	FAUGÈRE
id.	MORETTI	Ophtalmologie	BESSIÈRE.
id.	LAVIGNOLLE	Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Chirurgie générale	LAUMONIER.	Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
id.	CHAVANNAZ.	Pédiatrie et Puériculture	VERGER.
id.	VILLAR	Médecine légale et méd. du travail.	L'ÉPÉE.
id.	TINGAUD	Electroradiologie	LACHAPÈLE.
id.	DEPAULIS	Odonto-stomatologie	BENOIT
		Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.		MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER.	Physique mèdicale	DUHAMEL.
Accouchements	CHASTRUSSE	Organographie et Physiol. végét.	TEMPERE,
Puériculture	VERGER.	Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
id.	PÉRY	Chimie analytique	BABIN
Législation pharmaceutique	COUSTOU.	Pathologie chirurgicale	LAUMONIER.
Anatomie	CABANIÉ.	id.	VILLAR.
Cryptogamie	LAUBIE.	Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Obstétricie sociale	MAHON.	Physiologie	BENELLI.
		Toxicologie et Hygiène	Mlle LARCEBAU

Le Secrétaire principal de la Faculté : M. GAYRAUD.

Par délibération du 5 août 1879 la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MÈRE

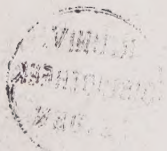
A MON PÈRE

A MA SŒUR

En témoignage de ma profonde affection.

A MON FRÈRE

MEIS ET AMICIS



A MESSIEURS

LES MÉDECINS DE L'HOPITAL DE LIBOURNE

A MESSIEURS

LES MÉDECINS DE L'HOPITAL DE ROYAN

A MES MAITRES

DES HOPITAUX ET DE LA FACULTÉ DE BORDEAUX

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur A. LAVIGNOLLE

Agrégé de Médecine Générale

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Docteur A. P. LACHAPÈLE

Agrégé d'Electro-Radiologie.

Electro-Radiologiste des Hôpitaux.

Directeur du Centre Anticancéreux

de Bordeaux et du Sud-Ouest.

Membre de la Commission du Cancer.

Conseil permanent de l'Hygiène Sociale.

Chevalier de la Légion d'honneur.

Médaille Militaire.

Croix de Guerre.

Officier d'Académie.

Monsieur le Professeur BLANQUET

Professeur de Physique Pharmaceutique.

Docteur ès Sciences.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur Jean REBOUL

Professeur d'Electro-Radiologie
et de Clinique d'Electricité Médicale.

Officier de l'Instruction Publique.

Votre enseignement moderne nous a donné le sujet de notre travail ; vous l'avez sans cesse guidé avec beaucoup de bienveillance.

Vous nous avez fait le très grand honneur d'accepter la présidence de ce jury.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre très vive gratitude et de notre profond respect.

INTRODUCTION

A la lumière des observations recueillies dans le service de notre Maître le Professeur J. Reboul, nous allons essayer de dégager un bilan des aptitudes thérapeutiques du phosphore radioactif dans la maladie de Vaquez.

Dans un premier chapitre nous rappellerons les données cliniques et hématologiques de cette polyglobulie essentielle.

Puis nous verrons les thérapeutiques susceptibles d'améliorer les polyglobuliques. Nous insisterons tout particulièrement sur le phosphore radioactif.

Nous citerons les cas de malades qui ont été traités au P 32 dans le Service ou selon les directives du Professeur Reboul.

Nous discuterons enfin de la technique et des résultats obtenus.

LES POLYGLOBULIES

Les polyglobulies sont essentiellement caractérisées par une augmentation du nombre des globules rouges dans le sang artériel et veineux.

Nous éliminons tout de suite les polyglobulies apparentes. En effet le nombre de globules rouges par millimètre cube de sang apparaît augmenté, car il existe une hémoconcentration exagérée liée à la réduction du volume plasmatique, mais la quantité totale d'hématies contenues dans le sang n'est pas modifiée.

Ces fausses polyglobulies peuvent être observées dans les états de deshydratation accentuée.

Les polyglobulies vraies se divisent en 2 groupes, celui des polyglobulies réactionnelles ou de causes connues et celui des polyglobulies cryptogénétiques.

I. — PARMI LES POLYGLOBULIES DE CAUSES CONNUES, nous avons :

a) **Les polyglobulies d'origine anoxémique :**

En effet toute diminution de la quantité d'oxygène contenue dans le sang, tend à entraîner une polyglobulie compensatrice.

Elles peuvent être :

— d'origine cardiaque { cardiopathie congénitale
artérite pulmonaire.

— d'origine respiratoire } scléroses broncho-pulmonaires.

— dues à des agents physiques } asphyxie, altitude.

b) Les polyglobulies d'origine toxique :

— intoxications par } l'oxyde de carbone, l'arsenic, l'aniline, le phosphore.

c) Les polyglobulies d'origine splénique :

— lors de toute splénomégalie chronique } tuberculose de la rate, kyste hydatique, maladie de Hanot.

d) Les polyglobulies d'origine nerveuse :

Toute lésion de la région infundibulo tubérienne
tumeur
encéphalite.

e) Les polyglobulies lors de certains ulcères duodénaux.

II. — PARMI LES POLYGLOBULIES DE NATURE INCONNUE, nous avons :

a) L'érythroleucose.

b) La polyglobulie des syndromes érythromyeloïde de l'adulte (par ex. érythroblastose type de Weil).

c) La Maladie de Vaquez ou érythrémie ou myelose globale hyper-plasique simple des Italiens, ou polycythémia rubra vera des Anglo-Saxons.

C'est de cette dernière affection que nous nous intéresserons ici.

LA MALADIE DE VAQUEZ

Le 7 mai 1892, dans les comptes rendus de la Société de Biologie, Vaquez décrivait « une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistante ». Il modifie le diagnostic initialement porté de lésion congénitale du cœur et entrevoit que la maladie — qui désormais portera son nom — est liée à une « hyperactivité fonctionnelle des organes hématopoietiques ».

1. — L'ETUDE CLINIQUE

La cause de la maladie de Vaquez est ignorée.

C'est une affection peu fréquente. Elle peut se déclarer à tous les âges (de 20 à 75 ans), mais prédomine dans la deuxième moitié de la vie.

Elle se rencontre à peu près également chez l'homme et chez la femme.

a) La pléthore vasculaire et les troubles de la circulation capillaire ou veineuse sont les principaux facteurs des manifestations ressenties par les polyglobuliques.

La céphalée est le trouble le plus fréquemment accusé.

Le prurit est fréquent.

Les paresthésies à type de fourmillement des extrémités, les crampes, et même de véritables douleurs des membres inférieurs existent très souvent.

L'asthénie et l'amaigrissement accompagnent presque constamment l'affection.

b) Comme signes objectifs, on retrouve chez la plupart des malades :

L'érythrose cutanée avec prédominance faciale qui peut varier dans son intensité.

La splénomégalie plus ou moins importante.

Le foie le plus souvent normal ou très peu hypertrophié.

2. — L'ETUDE HEMATOLOGIQUE

La maladie de Vaquez se présente comme une myélose hyperplasique simple, une pléthore médullo-sanguine.

a) Au point de vue myélogramme :

La moëlle présente une hyperactivité qui porte sur les trois lignées : érythroblastique, myélo granulocytaire, mégacaryocytaire.

L'aspect de ces éléments est normal.

b) Au point de vue hémogramme :

— dans la série rouge :

L'augmentation des globules rouges est le signe le plus manifeste. Les numérations donnent des chiffres variant de 6 à 10 millions et pouvant aller jusqu'à 15.

L'hématocrite est très élevé entre 65 et 80 %.

La masse sanguine est accrue jusqu'au double parfois.

L'hémoglobine est augmentée, mais pas en proportion du nombre d'hématies, d'où une valeur globulaire souvent inférieure à 1.

Par contre on ne note aucune altération qualitative des globules rouges ; leur aspect reste inchangé.

Il a été montré que la durée de vie moyenne des hématies des polyglobuliques est normale. En effet en 1949, London et

ses collaborateurs, établirent avec de la glycine marquée par un isotope stable de l'azote, que la vie moyenne des globules rouges est d'environ 120 jours, donc parfaitement normale.

Par contre, Huff et ses collaborateurs, mirent en évidence en 1950, que la polyglobulie devait être liée à une hyperactivité des centres érythropoietiques. Grâce au fer radioactif, ils montrèrent que l'utilisation de ce radio-fer était très accélérée chez le polyglobulique.

— dans la série blanche :

L'hyperleucocytose s'ajoute habituellement à la surproduction d'hématies. La majorité des chiffres se situe entre 8.000 et 20.000. Elle est constituée essentiellement d'une polynucléose avec une proportion de granulocytes oscillant entre 75 % et 95 %.

Les monocytes et lymphocytes sont très abaissés.

— les plaquettes :

On peut noter une hyperplaquettose dont le rôle est certain dans la génèse des thromboses.

Les plaquettes par elles-mêmes sont normales.

— Il faut signaler encore :

Aucun changement qualitatif et quantitatif des protéïdes sanguins,

une diminution quasi constante du fibrinogène,

un taux de prothrombine abaissé.

3. — EVOLUTION D'UNE POLYGLOBULIE ESSENTIELLE NON TRAITEE

Les récents travaux de Videbaeck (1950), Dameshek (1950), montrent la relative gravité de cette affection.

La survie moyenne n'est que de 4 ans.

Les complications qui rendent le pronostic réservé sont de deux ordres :

les hémorragies,
les thromboses

(pour Stroebel, 56,5 % de polyglobuliques meurent d'accidents vasculaires).

Les hémorragies vont des gingivorragies, épistaxis aux hématuries, hémoptysies et grandes hémorragies digestives : mélaenas, hématémèses qui sont des véritables saignées de décharge.

Les hémorragies méningées ou cérébrales qui sont les plus graves, ne sont pas rares.

On note par contre des thromboses cérébrales avec hémiplégie et hémiparésie, et fréquemment des artérites des membres inférieurs, des atteintes coronariennes avec des crises d'angor et même des infarctus du myocarde.

Les accidents veineux comportent surtout des thrombo-phlébites des membres inférieurs (thrombo-phlébites qui d'ailleurs sont souvent récidivantes).

Quant à l'évolution vers la leucose dans les polyglobulies non traitées, nous abordons là, une question très controversée.

Les travaux de Lawrence font ressortir que 38 % de ses malades avaient des myelocytes ou des cellules jeunes dans le sang avant tout traitement.

Dameshek, trouve une réaction leucémoïde franche chez 17 % de ses polyglobuliques.

Tubiana a les 2/3 de ses malades avec plus de 12.000 globules blancs.

Cependant dans la Maladie de Vaquez on ne peut parler d'évolution vers une leucose chronique et établir un pourcentage.

En effet, on trouve tous les intermédiaires entre une augmentation de globules blancs, la présence de quelques cellules anormales dans le sang et l'aspect typique de leucémie myeloïde.

Par contre, chez les malades non traités, il a été montré que les cas authentiques de leucose aiguë sont exceptionnels (Dameshek-Schwartz).

LES TRAITEMENTS

Nous citerons d'abord pour mémoire :

LES TRAITEMENTS NÉS D'HYPOTHÈSES PATHOGÉNIQUES :

— l'irradiation de la rate seule.

— la splénectomie.

— la radiothérapie infundibulo tubérienne, défendable que si on a un hyperpituarisme associé.

— l'irradiation de la région pyloro duodénale pour lutter contre la secrétion excessive d'hormone hématopoietique.

— le régime carencé en albumine, pour diminuer un apport excessif du facteur extrinsèque de l'hormone hématopoietique gastro-duodénale.

— le régime pauvre en hydrate de carbone avec insuline et oxygénathérapie pour éviter l'intoxication oxycarbonée endogène qui provoquerait la polyglobulie.

Toutes ces méthodes sont actuellement abandonnées.

AVEC LES TRAITEMENTS HEMOLYTIQUES, nous arrivons aux procédés qui agissent en soustrayant les hématies à la circulation ou en les détruisant, mais qui ne s'adressent pas au trouble initial.

La saignée, traitement d'urgence le plus rapidement actif contre la pléthore sanguine, est en réalité illogique car elle stimule secondairement l'hématopoïese pathologique.

De même, la phénylhydrazine détruit les globules rouges adultes mais ne ralentit nullement leur formation accélérée. De plus le maniement difficile et les effets toxiques rendent cette médication d'un emploi délicat.

L'ankylostomiothérapie est une méthode déglobulisante mais qui, elle aussi, n'agit que sur les hématies déjà existantes avec, d'ailleurs, une action assez inconstante. De plus, il est souvent très difficile de débarrasser des ankylostomes l'organisme infecté.

LES TRAITEMENTS INHIBITEURS DE LA MOELLE vont agir sur l'érythropoiese elle-même, freiner le rythme accéléré de formation des globules rouges et atteindre ainsi le mécanisme même de l'affection.

— La liqueur de Fowler est l'antimitotique à action la plus inconstante et dont l'inconvénient majeur est la nécessité d'approcher des doses d'arsenic toxiques pour obtenir un résultat.

— L'ypérite à l'azote serait efficace, mais ce « nitrogen mustard » est toxique pour la peau, pour l'endothelium vasculaire, pour la muqueuse du tractus digestif et provoque presque constamment après injection, des malaises à type nausées, vomissements, diarrhées.

— Les anti-acides foliques (aminoptérine, etc.), ont les mêmes inconvénients que l'ypérite nitrée.

— Les méthodes d'irradiation : la radiothérapie et le P 32.

La radiothérapie peut être faite en applications locales ou générales.

Les irradiations locales se font sur le sternum, les épiphyses des os longs, la colonne vertébrale.

La téléradiothérapie permet une irradiation globale de tous les tissus hémapoietiques.

Ce traitement à l'inconvénient d'immobiliser le malade une durée assez longue, de le fatiguer et de provoquer parfois des troubles graves.

Le phosphore radioactif :

Elément radioactif artificiel, il va agir par les propriétés ionisantes de son rayonnement au même titre que les autres sources de radiations ionisantes, générateurs de Rx et radio-éléments naturels.

A ce titre, il n'est qu'une application, de la radiothérapie.

Il représente l'inhibiteur médullaire dont l'emploi est le plus simple, l'action la plus constante et la plus élective, et la tolérance la meilleure.

Nous allons étudier en détail le traitement de la polyglobulie par le P 32.

TRAITEMENT PAR LE PHOSPHORE RADIOACTIF

Le phosphore radioactif ou P 32, fut le premier radio-élément artificiel utilisé en thérapeutique par Lawrence en 1938.

Le P 32 est l'isotope radioactif du phosphore naturel 31 P c'est-à-dire a le même numéro atomique, car il possède des charges nucléaires égales.

Il est obtenu en bombardant le noyau de l'élément stable par un courant de neutrons.

On a un désiquilibre de ce noyau et une désintégration spontanée.

Les couches électroniques superficielles n'étant pas atteintes, le phosphore radioactif conserve les propriétés chimiques de son isotope stable, peut entrer dans les mêmes combinaisons chimiques, et à ce titre obéit au même métabolisme.

Le P 32 émet un rayonnement β pur. Ce sont des rayons mous dont le trajet dans les tissus ne dépasse pas quelques $^{m}/_{m}$ et qui y exercent une forte action locale d'ionisation.

La période radioactive est de 14,3 jours et sa période biologique, c'est-à-dire la durée de la présence efficace dans l'organisme est de 11 jours. Cette double caractéristique d'un rayonnement β pur et d'une période assez brève, rendent son emploi commode grâce à une marge suffisante de sécurité.

Le dosage du P 32 est donné en millicuries, 1 mc correspond à la désintégration de 37.000.000 d'atomes par seconde.

SA FIXATION

L'isotope ayant le même destin métabolique que l'élément stable, le phosphore ordinaire, se fixe électivement sur les organes riches en nucléoprotéines et en phosphore.

D'autre part, la fixation atteint un degré plus élevé dans les cellules en cours de division et par conséquent dans les tissus à croissance rapide.

L'expérience montre que les tissus hématopoietiques en état d'hyperfonctionnement dans la maladie de Vaquez, fixent en plus grande quantité le P 32 que les tissus normaux.

Comme de plus, les cellules souches des différentes lignées sanguines sont parmi les plus radiosensibles, on comprendra la localisation préférentielle du P 32 pour la moëlle osseuse hyperactive des polyglobuliques.

Le phosphore radioactif est retenu aussi, mais en quantité moindre, dans les ganglions lymphatiques, la rate, le foie.

SA TECHNIQUE D'UTILISATION

La technique d'utilisation du P 32 est simple ; on l'administre sous forme de solution de phosphate dissodique soit en injection intra-veineuse, soit per os.

Pour la voie veineuse, la dilution du phosphate dissodique, dans une solution chlorurée et glucosée isotonique, stérilisée 1 h. à l'autoclave à 120° est telle que 1 c3 correspond à 1 mc.

La voie buccale à l'avantage d'exiger moins de manipulation de la part du Médecin (et c'est celle que nous préférons pour le traitement à distance), mais dans ce cas il faut laisser le malade à jeun depuis la veille et pendant 3 heures après l'absorption.

La voie veineuse, elle, permet de calculer avec plus d'exactitude la quantité de radiophosphore utilisé par l'organisme.

En effet, le P 32 ingéré est transformé dans le tube digestif en phosphates insolubles inassimilables dans une proportion de 25 % en moyenne.

DOSIMETRIE DES ISOTOPES RADIOACTIFS

Le problème le plus délicat qui se pose lors du traitement par le P 32 et pour tous les isotopes radioactifs, est le problème du dosage ; ce problème présente deux aspects différents : d'abord, le dosage physique, et ensuite un problème qui est d'ordre général, à savoir l'absorption par les divers tissus de l'économie d'une dose médicamenteuse injectée dans l'organisme par voie intra-veineuse, ou ingérée par voie buccale.

1° ASPECT PHYSIQUE DU PROBLEME :

On sait qu'en rœntgenologie, on utilise une évaluation des doses en rœntgens ; cette unité, dont il est inutile de rappeler la définition ici, est basée sur l'ionisation de l'air produite par les radiations ionisantes ; elle ne saurait donc convenir que pour les radiations γ émises par les isotopes radioactifs et, encore, sous certaines réserves : il est bien connu, en effet, que le rœntgen radium n'est pas comparable au rœntgen défini par les radiations X de 200 kv utilisées par le radiologiste. Mais le rœntgen n'aura plus aucun sens pour les radiations corpusculaires tels que rayons β ou rayons α qui consistent en une émission de particules ionisantes, α ou β ; l'ionisation produite dépendrait alors de nombreux facteurs (nombre des particules émises, vitesse, composition et pression de l'air contenu dans les chambres d'ionisation).

On définit donc, pour les émissions α ou β, une unité équivalente au rœntgen et qui porte le nom de : Rœntgen équivalent physical ou rep. C'est la quantité de radiation corpusculaire ionisante qui correspond à l'absorption de 83, 8 ergs par gramme de tissu, donc la quantité de radiation corpusculaire qui délivre à un gramme de tissu, la même énergie que délivre un rœntgen à 1 gramme d'air ; cette unité est donc, en dernier ressort, une unité d'énergie absorbée correspondant à $5{,}18 \times 10^{13}$ électrons-volts.

On utilise quelquefois aussi l'energy unit défini par Gray, ou e.u. ; dans ce cas, l'énergie absorbée par un gramme de tissus, soumise à une radiation de I e.u. est équivalente à l'énergie qu'absorberait un gramme d'eau exposée à une radiation de I rœntgen ; cette énergie correspond à l'absorption de 93 ergs par gramme de tissu.

D'autres auteurs ont fait appel à un procédé d'ionisation pour définir l'unité J., qui est la quantité de radiations reçue en un point, quand il y a eu formation de $1{,}58 \times 10^{12}$ paires d'ions par gramme d'air, au centre d'une petite cavité remplie d'air et située en un point considéré ; cette unité a l'avantage d'être une unité d'ionisation, mais l'inconvénient d'être une ionisation mesurée dans l'air et non dans un milieu équivalent aux tissus, tel que le serait l'eau par exemple. On peut encore définir une unité de traitement tel que le rœntgen équivalent man ou rem, qui est la quantité de radiation ionisante qui, absorbée par un tissu humain, y produit des effets équivalents à ceux de 1 rœntgen de radiations X ou γ.

Les unités étant ainsi définies, on va pouvoir évaluer la quantité de radiation émise par un radioélément artificiel ; une telle évaluation suppose que l'on a affaire à un tissu homogène et que l'activité du radioélément administré est uniformément répartie dans le tissu.

Le problème sera légèrement différent, suivant que l'on aura affaire à un émetteur de rayons β ou de rayons γ.

RADIOELEMENTS EMETTEURS DE RAYONS β :

Les rayons β étant en général de faible pénétration, on peut admettre que toutes les particules émises sont absorbées par le tissu ; soit e A l'énergie maximum en électrons-volts d'émission β.

On calcule que l'énergie moyenne est égale à 2/5 e A soit 0,4 e A.

Maintenant, la quantité d'isotopes radioactifs est mesurée en curies, ou plutôt millicuries.

1 curie correspond à $3,7 \times 10^{10}$ désintégrations par seconde, ou encore $2,22 \times 10^{12}$ désintégrations par minute ; 1 millicurie correspond donc à $2,22 \times 10^{9}$ désintégrations d'atomes par minute, soit à $1,33 \times 10^{11}$ désintégrations par heure.

1 rep, quantité d'énergie absorbée par 1 gramme de tissu, peut s'évaluer, comme nous l'avons dit, à $5,18 \times 10^{13}$ e.v. (électrons-volts). Si u est la dose en millicuries par gramme, l'énergie absorbée E A sera donc (pour 1 heure) :

$$E\,A = \frac{1,33 \times 10^{11} \times 0,4 \times e\,A \times u}{5,18 \times 10^{13}} = 1,03 \times 10^{-3}\ u.e\ A \text{ rep 1 H.}$$

cette énergie étant alors évaluée en rep par heure.

Les tables atomiques fournissent l'énergie maximum e A pour chaque élément artificiel ; par exemple, pour le P 32, on aura :

$e\,A = 1,7$ M.e.v. $= 1,7 \times 10^{6}$ e.v. (électrons-volts).

et par conséquent, pour chaque dose de 1 millicurie par gramme de tissu (u = 1) on aura l'énergie absorbée (ou émise par le radioélément, ce qui revient au même) :

$E\,A = 1,03 \times 10^{-3} \times 1,7 \times 10^{6} = 1.750$ rep/heure.

Ce raisonnement ne sera évidemment valable que si la période de radioélément est de beaucoup supérieure à 1 heure.

On peut alors tenter d'évaluer la quantité totale d'énergie β absorbée dans l'organisme. Le nombre total de particules émises est égal au nombre de particules émises par minute multiplié par la vie moyenne du radioélément évaluée en minutes. (Rappelons que cette vie moyenne est égale à $1.443 \times T\,A$, $T\,A$ étant la période du radioélément, également fournie par des tables de constantes).

L'énergie est donc :

$$\frac{T\,A \times 1{,}443 \times 0{,}4\ eA \times n}{5{,}8 \times 10^{13}} \qquad (T\,A \text{ évalué en minutes})$$

n étant le nombre de désintégrations par minute. Si on évalue $T\,A$ en jours, et si on suppose que l'on donne 1 millicurie de radioélément, l'énergie totale absorbée sera :

$$\frac{T\,A \times 24 \times 60 \times 1{,}443 \times 0{,}4\ e\,A \times 2{,}22 \times 10^{9}}{5{,}8 \times 10^{13}} = 35{,}4 \times 10^{-3}\ TA.\ eA \text{ rep.}$$

Dans le cas de P 32, $T\,A = 14{,}1$ jours et $e\,A = 1{,}7 \times 10^{6}$ e.v. l'énergie sera donc :

$$E\ 32\ p = 35{,}4 \times 10^{-3} \times 14{,}1 \times 1{,}7 \times 10^{6} = 850.000 \text{ rep.}$$

Si l'on suppose que le millicurie ingéré est réparti d'une manière homogène dans un organisme de 50 kgs, ce qui est une approximation évidemment assez grossière, l'énergie par gramme de tissu, sera $\frac{85 \times 10^{4}}{5 \times 10^{4}} = 17$ rep par gramme.

Le même calcul serait applicable pour les émetteurs de radiations α en remarquant cependant que le spectre d'émission α est en général très étroit et que l'énergie moyenne se confond avec l'énergie maximum fournie par les tables.

2° ASPECT PHYSIOLOGIQUE DU PROBLEME :

Le calcul précédent suppose une répartition homogène du radioélément injecté dans l'organisme ; en fait, le radioélément se concentre davantage dans certains organes, variables suivant la nature de ce radioélément, et en outre il existe une élimination constante du produit par les divers émonctoires. Ceci complique évidemment le problème ; en outre il faut tenir compte de la décroissance de la radioactivité dans le temps.

Soit λ e la fraction d'isotope éliminée par unité de temps.

λ r la décroissance de la radioactivité.

Posons : $\lambda = \lambda e + \lambda r$

La période effective sera : $T = \dfrac{Te.Tr}{Te + Tr}$

où Tr est la période du radioélément artificiel, et Te la période biologique, c'est-à-dire le temps nécessaire pour que soit éliminée la moitié de l'isotope radioactif ingéré.

Soit Uo la quantité initiale (au temps O) de l'isotope ; au bout du temps t, par suite de l'élimination et de la décroissance de la période radioactive, la quantité résiduelle est U (t).

Posons : $e\,m = 0{,}4\ e\,a.$

L'énergie absorbée sera :

$$EA = \frac{3{,}7 \times 10^{7}}{5{,}18 \times 10^{13}}\ e\,m \int_{o}^{t} u\,(t)\,d\,t$$

On peut supposer que U (t) est une fonction exponentielle et par conséquent

$$U = U_o\, e^{-0{,}693\ \frac{t}{T}}$$

$$\int_{o}^{t} u\,(t)\,dt = \frac{u_o\,T}{0{,}693}\left(1 - e^{-0{,}693\ \frac{t}{T}}\right)$$

Au bout d'un temps très long par rapport à la période Tr ($t = \infty$)

$$\int_0^{\infty} u(t)\,dt = \frac{u_o\ T}{0{,}693}$$

et par conséquent

$$EA = \frac{3{,}7 \times 10^{7}}{5{,}18 \times 10^{13}}\ e\ m\ \frac{u_o\ T}{0{,}693}$$

et si on évalue em en Méga électrons-volts, T en jours, u_o en microcuries par gramme :

$EA = 88\ e\ m.\ U_o\ T$ rep.

C'est la formule de Marinelli.

Dans de tels calculs la difficulté consistera à mesurer la fraction d'isotope éliminée dans le temps par chaque organe ; car s'il est facile de mesurer la quantité totale d'isotope éliminée on conçoit qu'il est plus difficile de savoir quelle est celle fixée dans chaque tissu spécifique.

Il serait évidemment souhaitable que les publications cliniques fassent état de calculs analogues, ce qui pourrait éclairer en partie le problème des doses utiles dans tel ou tel état pathologique.

POSOLOGIE ET CONDUITE DU TRAITEMENT PAR LE P. 32

Il est assez difficile de schématiser le traitement de la maladie de Vaquez. La dose initiale n'est pas toujours facile à fixer.

Le but recherché est de ramener le plus vite les globules rouges à la normale : si le métabolisme du phosphore était identique d'un sujet à l'autre et si on pouvait déterminer la concentration exacte du P. 32 dans les tissus hématopoïétiques, et l'évolution de cette concentration dans le temps, il serait

facile de déduire la dose de radiation d'après le poids du malade. En fait, il existe d'importantes variations chez les différents individus.

On serait tenté de frapper fort dès le début, pour que le nombre des globules rouges baisse rapidement, mais on est limité par la radiosensibilité variable des tissus analogues : telle dose inefficace chez un malade risque de donner une anémie chez un autre.

Les réactions imprévisibles invitent à la prudence et obligent à commencer par des doses relativement faibles.

On est gêné ensuite par la période de latence entre l'administration du produit et ses effets hématocliniques : en effet, la vie moyenne d'un globule rouge qui n'est pas modifiée dans la maladie de Vaquez est de 120 jours, d'où d'un délai d'attente d'au moins deux mois, pour juger des résultats du premier traitement, et autant pour les suivants.

On peut toutefois essayer de juger l'évolution en tenant compte, outre la courbe des hématies, du taux des globules blancs et du fer sérique.

Tubiana et M^me^ Schapira ont insisté sur l'aide précieuse que le dosage du fer sérique semble apporter à la conduite du traitement.

Normalement, chez l'homme, le taux est de 135 γ et 125 γ chez la femme.

Chez le polyglobulique, l'hématopoiese étant accélérée, l'utilisation du fer est accrue d'où une sidérémie qui est basse.

Au cours d'un traitement au P 32 en suivant le taux du fer sérique on peut juger beaucoup plus aisément les variations d'activité médullaire, puisque l'hypersidérémie accompagne toujours et précède souvent la chute des globules rouges.

En fait, rien avant la fin du délai d'attente ne nous permet d'affirmer qu'une nouvelle dose est nécessaire ou qu'elle risque d'être nuisible.

Chaque auteur a une politique bien personnelle, quant aux doses de phosphore.

Lawrence et Low-Beer préconisent des injections de 5 à 7 mc toutes les trois ou quatre semaines, mais attendent toujours le contrôle hématologique pour injecter la nouvelle dose.

Reinhard, Hall et Walkins pensent que l'intervalle doit être plus long — six semaines à trois mois. Une deuxième injection prématurée peut être inutile ou même excessive. Sur 20 de leurs 50 malades, une seule injection a donné une rémission suffisante.

Ces auteurs préconisent chez les malades ayant une forte polyglobulie des saignées tous les deux jours jusqu'à ce que le volume globulaire à l'hématocrite soit à 55 %. Ils injectent alors 3 à 7 mc de P 32.

Coliez donne 3 mc d'emblée toutes les trois semaines. Avec 9 mc il a obtenu des résultats satisfaisants chez les 10 malades qu'il a traités.

Rapin et Fauvert rapportent une série d'observations dans lesquelles ils ont administré le produit intra-veineux en une dose unique de 7 mc.

Les rémissions ont duré de huit mois à deux ans.

G. Marchal administre 4 mc par injection intra-veineuse qu'il répète tous les quinze jours avec contrôle hebdomadaire de formule sanguine. En moins de trois mois il atteint un total compris entre 20 et 30 mc.

Tubiana attache grande importance au poids du malade, la dose initiale est d'environ 0,9 mc par 10 kilos de poids.

Les doses totales de P 32 qu'il a employées sont par contre extrêmement variables :

Dans un cas, une seule injection de 5 mc donne un retour à la normale des globules rouges. A l'autre extrême, il a fallu 44 mc répartis en 15 reprises différentes.

Tubiana pense que chez les sujets où des doses relativement énormes ne donnent que des résultats médiocres ou transitoires, il est préférable chez ces radiorésistants de renoncer au P 32, car on risquerait l'anémie aplastique ou encore la leucose aiguë.

LES RESULTATS

Précisons tout de suite que le traitement par le P 32 n'a pas une action définitive. La rémission est plus ou moins longue (de plusieurs mois à plusieurs années) mais, fait important, les rechutes elles aussi sont sensibles au P 32 et facilement contrôlables par le traitement.

Nous allons envisager l'action thérapeutique du P 32. Elle se traduit par des effets hématologiques et cliniques.

a) les effets hématologiques portent sur :

— Les globules blancs : Leur chute est la plus précoce ; elle survient dans un délai de deux à six semaines, avec une nette diminution de la polynucléose.

— Les plaquettes : Leur diminution apparaît de la sixième à la huitième semaine.

— Les globules rouges : Leur chute se manifeste en général deux mois après l'injection. Toutefois, il est des cas où elle apparaît beaucoup plus tardivement.

— L'hématocrite : Parallèlement elle devient normale.

— La moëlle : On peut observer une diminution du rapport : erythroblastes/granulocytes de la moëlle sternale, mais les résultats sont inconstants et variables.

b) Les effets cliniques :

— Le traitement a le plus d'action sur les troubles fonctionnels qui semblent dépendre de l l'augmentation de la masse sanguine : céphalées, impression de plénitude, étourdissements.

— La fatigue, les douleurs, les paresthésies sont presque toujours atténuées, et très souvent supprimées.

— Le malade accuse une sensation de bien-être contrastant avec l'asthénie et les malaises qu'il éprouvait auparavant. « Il se sent guéri ».

— Le prurit paraît être le symptôme le plus long à disparaître.

— Parmi les signes objectifs, l'érythrose s'atténue très notablement et disparaît dans bien des cas.

— La splénomégalie regresse presque toujours. Sa persistance malgré le traitement peut faire penser à une forme radiorésistante ou à une rechute ou complication hématologique si le nombre des globules rouges est revenu à la normale.

— L'hypertrophie hépatique s'atténue dans la règle.

— La tension artérielle qui est élevée dans environ 1/3 des cas peut redevenir normale.

c) Au point de vue complications hémorragiques ou thrombosantes :

— Chez les polyglobuliques traités, le P 32 a réduit à un pourcentage minime ces principaux facteurs de mortalité.

INCIDENTS ET COMPLICATIONS DE LA METHODE

Parmi les incidents de la méthode, on a signalé au moment de l'action du P 32, chez des malades ayant une importante splénomégalie, des douleurs assez vives de l'hypochondre gauche provoquées, semble-t-il, par la rétraction d'une rate plus ou moins fixée.

Il faut noter surtout :

a) Les complications hématologiques :

— **Le principal danger réside dans une action trop intense du P 32, qui dépassant son but peut provoquer des complications hématologiques.**

On peut avoir :

des anémies, **en général légères et qui sont facilement reversibles.**

des leucopénies. **Elles durent peu, et sont bien supportées.**

des thrombocytopénies. **Ce syndrome est généralement sans gravité.**

On a pu voir ces complications lors des dosages grossiers ou de répétitions trop rapprochées du P 32, mais aussi avec l'emploi de doses usuelles. Des variations, de radio-sensibilité rendent ces accidents imprévisibles.

b) Les évolutions leucémiques :

— Certains auteurs ont soulevé l'hypothèse assez théorique des transformations leucémiques tardives secondaires à une action du P 32. On a constaté que les maladies de Vaquez non traitées par le P 32, évoluaient exceptionnellement vers la leucémie aiguë (Stroebel-Schwartz).

— Par contre, les auteurs observent un pourcentage de 3 % de leucémies aiguës chez les polyglobuliques traités par les radiations.

— D'autre part, alors que la leucémie myeloïde chronique complique 10 % des polyglobulies non traitées, on n'en note que très rarement dans les maladies de Vaquez traitées par le P 32.

— Des auteurs ont montré dans de nombreux cas de polyglobulie non traitées, la fréquence des réactions leucé-

moïdes qui évoluent souvent vers la leucémie chronique (Moschowitz 1944 — de Baker 1951).

— Or, le P 32 fait disparaître dans la plupart des cas ces réactions leucémoïdes (Tubiana, Lawrence, Tinnay).

— On peut alors, avec Tubiana, demander si les leucémies aiguës qui surviennent chez les polyglobuliques sont imputables au traitement par le P 32, ou si elles ne sont que la fin d'une leucémie chronique dont le début aurait été masqué par le P 32.
Actuellement on ne peut trancher le problème.

— Toutefois on peut affirmer que la mortalité par leucémie aiguë chez les polyglobuliques traités au P 32 est de beaucoup moins élevée que celle des polyglobuliques non traités, et ayant à la fin de leur évolution une image sanguine et médullaire de leucémie chronique.

LES REMISSIONS

Elles sont très variables. De nombreuses statistiques ont été publiées. Il semble que la plupart des rechutes se situent entre neuf et vingt-quatre mois. Certains malades ont eu des rémissions de quatre ans.

Toutes ces récidives restent radio-sensibles, et même semblent plus facilement contrôlées. Très souvent une nouvelle dose suffit pour obtenir la regression.

NOS OBSERVATIONS

Nous allons exposer maintenant les cas des malades polyglobuliques que le Professeur Reboul a traités au P 32 et voir les résultats obtenus :

Observation I

M. L... Michel, 46 ans : A la suite d'une intervention chirurgicale, on décèle à Poitiers, une polyglobulie avec 8.000.000 de globules rouges. On pratique des rayons X sur la rate, le sternum, les genoux. On note une amélioration sensible et une diminution des globules rouges à 5.250.000.

En mai 1953, le malade fait un petit accident de thrombose de la jambe droite. Sa numération formule montre :

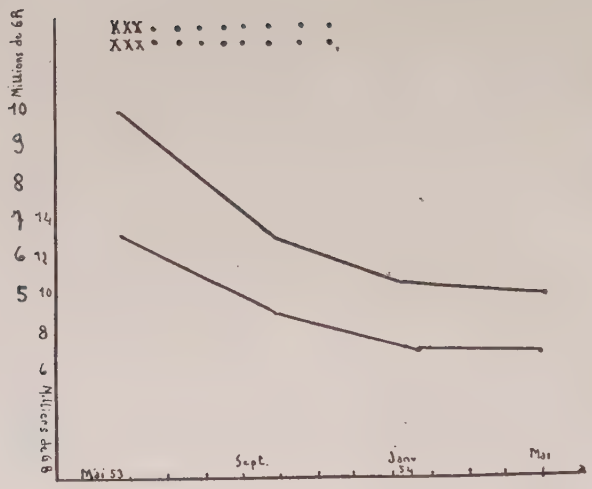
9.700.000 globules rouges
13.000 leucocytes
Taux d'hémoglobine 142 %

On associe la téléradiothérapie totale (6 séances de 18 r) et le P 32.

En septembre 1953 on a :

6.500.000 globules rouges
8.000 leucocytes
Taux d'hémoglobine 125 %

Le malade se plaint quelques fois de petits incidents à la marche.



On poursuit le traitement au P 32 aux doses habituelles de 2 mc par mois, jusqu'à la fin décembre, date à laquelle il a reçu au total 16 mc de P 32.

En janvier 1954, la numération formule montre :

5.200.000 globules rouges
7.000 leucocytes
Taux d'hémoglobine 100 %

On arrête le traitement.

Une formule de contrôle donne en mai 1954 :

4.900.000 globules rouges
6.000 leucocytes

Observation II

M. F..., 43 ans : En décembre 1949, le malade fait un accident de thrombose artérielle cérébrale avec hémiplégie droite et aphasie.

Ses troubles regressent assez vite ; cependant une impotence du genou persiste.

A Royat, en août 1950, il devient violacé à l'effort, éprouve des sensations passagères de striction thoracique.

Son teint et ses muqueuses sont très colorées et il a une splénomégalie importante.

Le Professeur Broustet consulté, fait faire une numération qui donne :

6.650.000 globules rouges

et un électro-cardiogramme gauche qui montre des séquelles d'infarctus.

On le confie au Professeur Reboul qui fait pratiquer une radiothérapie totale et splénique.

Les globules rouges tombent à 5.400.000 mais au prix d'une fatigue intense qui oblige à interrompre les radiations.

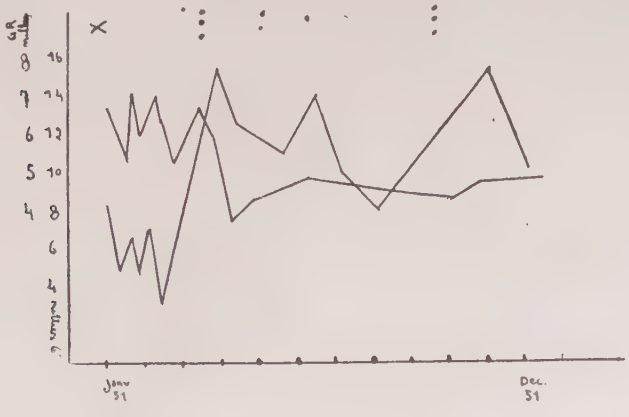
Aussitôt les globules rouges augmentent à 7.000.000.

Le 15 mars 1951, on administre alors Per os 3 mc de P 32, on a une chute de l'érythrémie ; la rate diminue ; l'état général s'améliore.

On poursuit le traitement par doses espacées de quatre à six semaines, jusqu'en décembre 1951, soit au total 10 mc. On ne note aucun incident notable.

Le taux des globules rouges se maintient aux environs de 5.000.000.

Le dosage du fer sérique permet de prévoir en octobre, une élévation des globules rouges maîtrisée par 3 mc.



Observation III

M. P... Louis, 59 ans : Le malade se plaint de vertiges, céphalées, crampes dans les membres inférieurs. Son faciès est très coloré, ses conjonctives brillantes et injectées.

La rate est percutable mais non palpable.

A son arrivée (déc. 1952), la numération est de :

6.840.000 globules rouges
9.300 leucocytes

On débute par 3 séances de téléröengenthérapie (45 r en 3 séances de 15 r chacune) et tous les quinze jours une dose de 1 mc de P 32 jusqu'à fin juillet 1953, date à laquelle il a reçu 14 mc au total.

A cette date, sa numération formule est alors de :

4.600.000 globules rouges
5.900 leucocytes

La formule est sensiblement normale avec une leucopénie relative.

L'état général est bon avec toutefois une asthénie qui persiste.

En août 1953, la numération formule est de :

4.200.000 globules rouges
6.000 leucocytes

Le malade a un bon état général mais est toujours asthénié ; on s'abstient alors de toute thérapeutique déglobulisante.

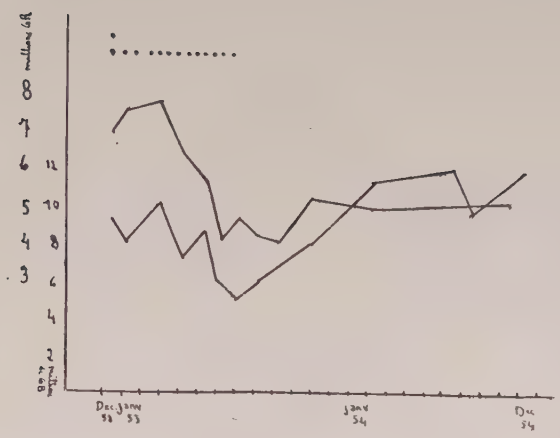
En novembre 1953, une numération formule de contrôle donne :

5.200.000 globules rouges
10.300 leucocytes

Le malade quitte le Service en février 1954, dans un état satisfaisant.

On lui recommande de faire pratiquer tous les deux mois, des numérations.

Il nous communique régulièrement les résultats.



La dernière qui nous est parvenue montre :

4.900.000 globules rouges

12.000 leucocytes

« Le malade se sent bien ».

Il se plaint toutefois, au niveau des membres inférieurs, de quelques crampes qui sont en rapport avec des phénomènes d'artérite.

Observation IV

M. L..., 45 ans : Le malade est suivi depuis plusieurs années pour des thromboses des membres inférieurs.

En avril 1953, au cours d'examen sanguin, on découvre une maladie de Vaquez avec :

7.700.000 globules rouges

14.000 leucocytes

On propose la téléradiothérapie totale associée au P 32.

En mai 1953, il reçoit une dose de 2 mc de P 32 et on fait 3 séances de téléradiothérapie. Sa numération formule est de :

6.900.000 globules rouges

10.200 leucocytes

On revoit le malade en juin 1953, il se sent nettement mieux avec une diminution notable des troubles au niveau des membres inférieurs. Sa formule est de :

6.500.000 globules rouges
8.000 leucocytes

Il reçoit à nouveau une dose de 2 mc de P 32.

Il revient en novembre et se plaint d'une légère asthénie et de quelques phénomènes douloureux aux jambes.

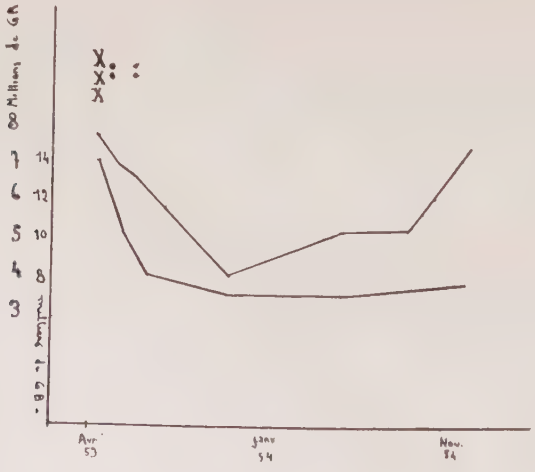
Sa formule est de :

4.000.000 globules rouges
7.100 leucocytes
Taux d'hémoglobine 90 %

On lui donne des extraits hépatiques et un traitement vitaminé.

Nous le revoyons en mai 1954. Ses globules rouges sont au nombre de 5.200.000, ses leucocytes se maintiennent à 7.000, son taux d'hémoglobine est de 90 %.

Quand il revient en novembre 1954, son état général est bon cependant il se plaint de phénomènes type artéritiques des membres inférieurs. Sa numération formule donne 7.500.000 globules rouges. On ordonne un nouveau traitement radioactif. Deux doses de 2 mc contrôlent à nouveau la polyglobulie.



Observation V

M. B..., 50 ans : Depuis 1948, ce malade se plaint de céphalées, de douleurs épigastriques diurnes.

En juin 1951, étant de plus en plus dyspnéique avec des vertiges, bouffées de chaleur et douleurs à type angineux, il vient consulter le Professeur Broustet.

Son teint et ses muqueuses sont écarlates.

Une numération donne :

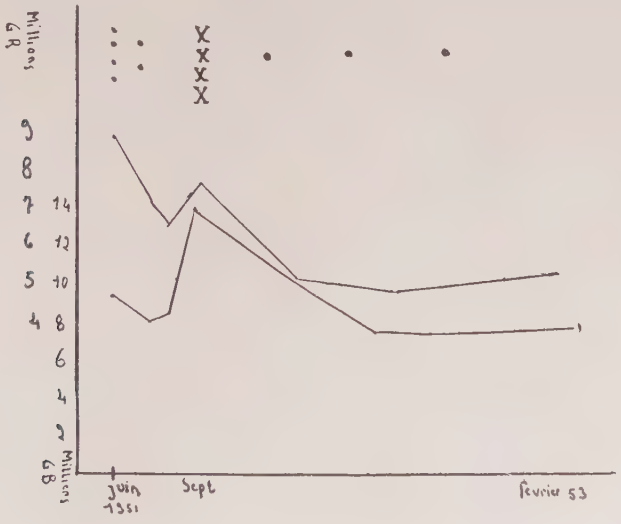
8.700.000 globules rouges
9.300 leucocytes
Taux d'hémoglobine 160 %
Tension artérielle 17-10

Sa rate est percutable mais non palpable.

En juin, on le met en traitement par le phosphore radioactif, il reçoit par voie orale 4 mc d'emblée.

En juillet, ses globules rouges sont au nombre de : 7.100.000.

On lui donne 2 mc de phosphore radioactif, et jusqu'en février 1952, 3 mc en 3 doses. soit au total de juin 1951 à février 1952, 9 mc de P 32.



En septembre 1951, on avait associé 3 séances de téléradiothérapie après une augmentation de globules rouges.

En février 1952, les hématies sont tombées au nombre de 5.200.000.

Le malade éprouve simplement de temps en temps quelques vertiges.

Sa tension artérielle est tombée à 14-10.

Observation VI

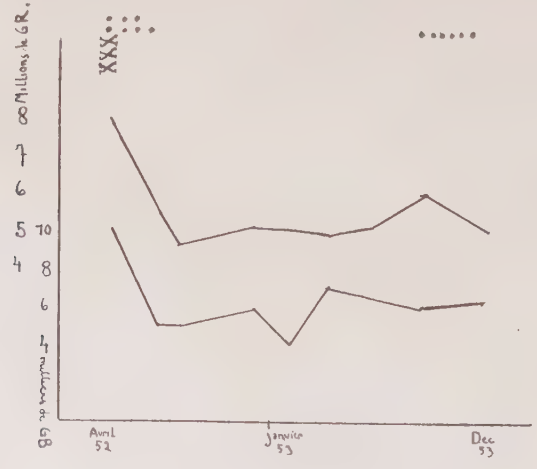
Mme G..., 50 ans : Cette malade vient consulter le Professeur Broustet en avril 1952, pour troubles circulatoires. Elle se plaint de vertiges, de douleurs à la marche, de céphalées, elle présente en plus une dyspnée d'effort.

Une numération formule pratiquée, donne :

7.800.000 globules rouges

10.200 globules blancs

Le traitement rœngenthérapique associé au P 32 est commencé :



On fait 3 séances de radiothérapie totale de 25 r chacune tandis que la malade absorbe jusqu'en juillet 1952 7 mc de P 32.

Une numération formule d'août 1952 donne :

4.580.000 globules rouges
5.300 globules blancs

On arrête le traitement tout en recommandant à la malade de faire faire tous les deux mois sa numération formule. Les chiffres donnent des taux très voisins de la normale jusqu'en septembre 1953, où l'on constate une augmentation des hématies à 6.000.000.

On recommence le P 32 et on lui donne 6 doses de 1 mc à quinze jours d'intervalle.

Fin décembre, sa numération est de :

5.100.000 globules rouges
6.000 globules blancs.

On arrête tout traitement, la malade ayant reçu au total 13 mc.

Observation VII

M. C..., 72 ans : C'est un malade qui est suivi depuis 1948, par le Professeur Broustet pour claudication intermittente bilatérale. Il fait tous les ans des cures à Royat et suit régulièrement un traitement médical (Nicyl, Ephynal, etc...).

En 1952, il présente de petites crises angineuses, de plus la coloration de son faciès augmente d'intensité. On pense à une hyperglobulie.

La numération pratiquée en avril 1952 donne :

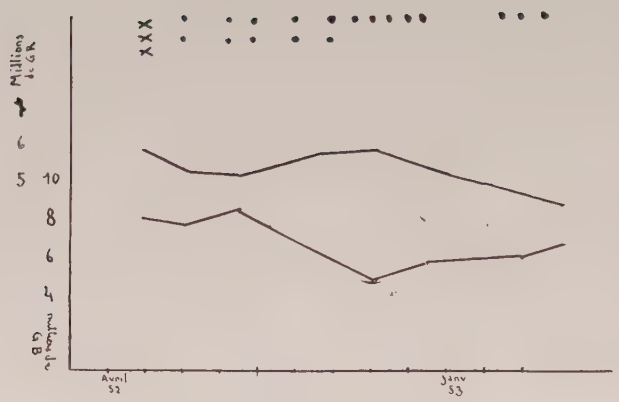
5.850.000 globules rouges
8.200 globules blancs

On commence le traitement habituel :

Trois séances de téléradiothérapie associée au P 32.

En août 1952, après 8 mc de P 32, sa numération est de :

5.300.000 globules rouges
6.300 globules blancs



Le malade lui-même se sent bien et ne part pas faire sa cure à Royat.

Il continue à prendre du P 32 jusqu'à la fin de mars 1953, date à laquelle il a absorbé 19 mc.

L'état général du malade est bon, ses troubles fonctionnels sont nettement améliorés. La numération du début d'avril donne

4.900.000 globules rouges
6.300 globules blancs.

Observation VIII

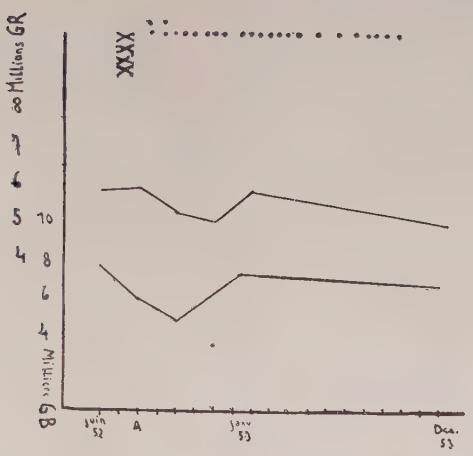
M. G... Jean Louis, 63 ans : Il consulte en 1947, le Professeur Broustet, pour une insuffisance aortique, le traitement et le repos améliore son état.

Cependant, à partir de 1951, le malade se plaint de plus en plus de douleurs post-prandiales, de céphalées.

Il présente un teint rouge et des muqueuses colorées et on pense à une hyperglobulie.

En juin 1952, sa numération formule donne :

5.800.000 globules rouges
7.800 leucocytes



On commence alors le traitement par le P 32 associé à la téléradiothérapie, en août 1952, ses globules rouges descendent à 5.200.000.

On maintient la dose de 2 mc par mois en deux prises jusqu'à la fin de 1953, la numération faite à cette époque donne :

5.050.000 globules rouges
Taux d'hémoglobine 100 %
Valeur globulaire 0,99.

Observation IX

M^me^ B... Marthe, 46 ans : En décembre 1953, la malade rentre dans le Service pour monoparésie brachiale ayant débuté en août et prédominant au niveau de la main.

Elle se plaint en même temps de céphalées frontales, de disphagie, de prurit.

On fait faire une numération qui montre :

7.800.000 globules rouges
20.200 globules blancs

Sa tension artérielle est de 16-7.

La radiographie montre un gros cœur avec extension des cavités droites et gauches.

On commence le traitement au P 32.

De décembre 1953 à fin janvier 1954, elle reçoit 8 mc de P 32.

Le 15 février 1954, une numération donne les chiffres de :

7.680.000 globules rouges
12.000 globules blancs

La formule restant élevée on associe le télérœngenthérapie — 4 séances de 15 r.

A la fin des séances, la malade à :

6.900.000 globules rouges
8.400 globules blancs

M^me^ B... absorbe 1 mc de P 32 et repart chez elle.

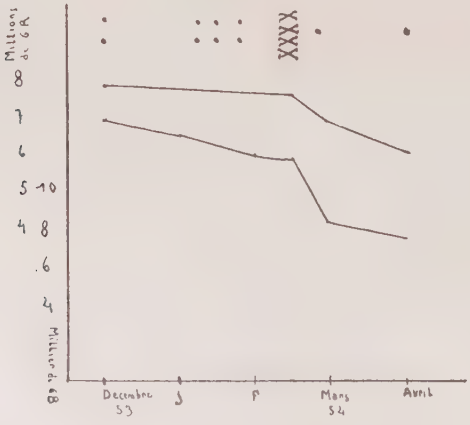
Début avril 1954, la numération est de :

6.100.000 globules rouges
7.600 globules blancs

On envoie 1 mc de P 32 à la malade. La malade nous fait parvenir début juin sa numération qui est de :

5.500.000 globules rouges
7.200 globules blancs

On arrête le traitement.



Observation X

Mlle B..., 59 ans : Cette malade se plaint depuis 1948, d'une asthénie, avec paresthésies accrues à la marche.

En avril 1951, elle présente une hématurie sans cause reconnue :

Une érythrose de la face qui va s'accentuant, des céphalées fréquentes font orienter le diagnostic vers une maladie de Vaquez.

En septembre, une numération montre :

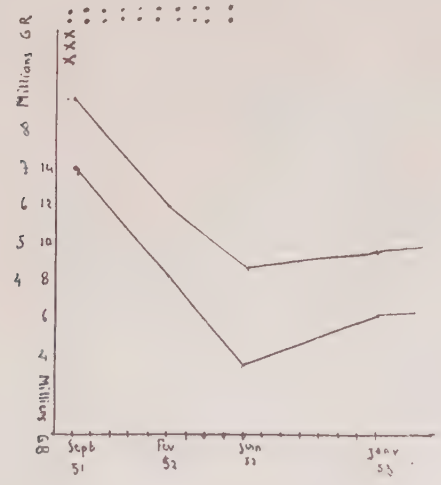
8.820.000 globules rouges
14.000 globules blancs

On commence le traitement : 3 séances de 15 r de radiothérapie totale, puis le P 32 — 4 mc en 2 prises.

La malade nous envoie régulièrement les numérations. Le décrochage est lent. Elle absorbe 2 mc de P 32 mensuellement.

En février 1952, la malade se sent beaucoup mieux.

A cette époque sa numération est de 6.000.000 globules rouges.



En juin, une nouvelle numération montre 4.500.000 globules rouges avec leucopénie ; 3.900 globules blancs, sans agranulocytose.

On arrête le traitement.

Le repos, sans aucun autre traitement suffira pour que s'améliore progressivement l'hémogramme.

Début janvier 1953, sa numération est de :

4.800.000 globules rouges
6.300 globules blancs

La malade accuse une très nette amélioration.

Son érythrose faciale persiste cependant.

En décembre 1954, la malade revient voir le Professeur Reboul. Elle se sent très asthénique.

Une numération montre : 6.800.000 globules rouges.

On recommence le P 32 — 2 mc.

En février ses globules rouges étaient au nombre de 5.800.000.

Observation XI

M. G... Arthur, 53 ans : Le malade a eu une gastrectomie en 1944.

Il présente depuis la fin de 1951, une érythrose des téguments, le visage notamment et les muqueuses.

Début 1952, il ressent des vertiges et une paresthésie au niveau des membres inférieurs.

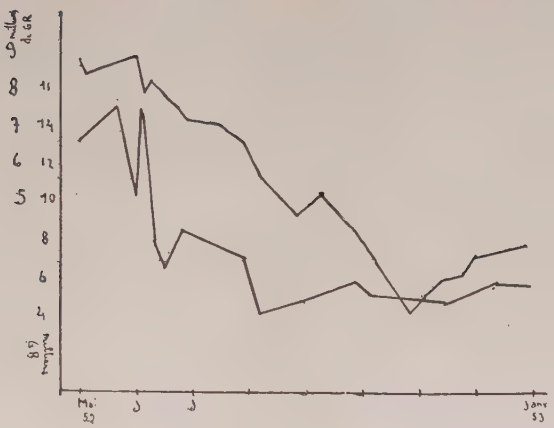
En mai 1952, une numération formule montre :

8.700.000 globules rouges
12.900 leucocytes

Sa tension artérielle est de 19-11.

On associe le traitement radiothérapique et le P 32.

Il a eu 6 séances de téléradiothérapie de 15 r chacune et 15 mc de P 32 en 7 doses.



Sa formule qui était de 8.500.000 globules rouges est tombée à 4.700.000 en août 1952.

C'est alors qu'apparaît une anémie avec :

2.340.000 globules rouges
5.900 leucocytes

On hospitalise le malade jusqu'en décembre 1952 et on pratique 12 transfusions sanguines.

En janvier 1953, l'état général est assez satisfaisant, sa formule est de : 4.600.000 globules rouges.

Observation XII

M^me^ L... Emilienne, 62 ans : Depuis 1944, la malade ressent une douleur de l'hypochondre gauche à la marche et à la station debout, elle se plaint de violentes céphalées. En même temps son visage est d'une teinte rouge violacée.

Elle présente par ailleurs un ulcère au duodénum.

Une numération formule faite en mars 1944 donne :

7.200.000 globules rouges
9.600 globules blancs

Polynucléaires 78 %
Lymphocytes 20 %
Monocytes 2 %

Le Docteur Dubarry demande que l'on fasse de la radiothérapie à dose exitante sur la rate. On lui fait 14 séances de 25 r soit au total 350 r.

On n'obtient aucun soulagement et aucune baisse du taux des globules rouges.

En septembre 1944, on la met en téléradiothérapie totale, mais la malade, malgré nos conseils, interrompt d'elle-même le traitement après deux séances.

Nous ne la revoyons qu'en mai 1945.

La numération formule donne :

6.800.000 globules rouges
10.600 globules blancs

On reprend la radiothérapie totale — 20 séances de 50 r.

En juillet 1945, on arrête le traitement, sa numération formule est alors de :

5.200.000 globules rouges
4.600 globules blancs

« La malade se sent bien ».

En mars 1948, la malade revient dans le Service pour asthénie céphalées et des douleurs spléniques violentes.

Ses globules rouges sont au nombre de 6.300.000
Ses globules blancs sont au nombre de 10.200

On la met en traitement radiothérapique par irradiations de la région pyloroduodénale ; on obtient une baisse de 5.600.000 globules rouges.

Malgré cette diminution relative des hématies, on n'a pas d'amélioration subjective et une numération en mai 1948 montre :

7.440.000 globules rouges
6.000 globules blancs

On reprend la téléradiothérapie totale — 800 r en 16 séances en faisant une numération toutes les semaines.

A la fin des séances, la numération est de :

4.740.000 globules rouges
5.200 globules blancs

En mars 1949, nous revoyons M^me^ L... ; elle n'a présenté aucun trouble depuis avril 1948. Sa formule sanguine est de :

4.240.000 globules rouges
8.800 globules blancs

La malade nous revient en mars 1953 pour troubles subjectifs, maux de tête, troubles visuels.

Sa numération est de :

6.210.000 globules rouges
11.000 globules blancs

On décide le traitement au P 32.

Elle prend 7 mc de P 32 en 7 doses étalées de mars à juin 1953, date à laquelle sa numération est de :

6.400.000 globules rouges
10.000 globules blancs

La malade ne présente pas de sensible amélioration et étant donné les excellents résultats obtenus en 1948 par la téléradiothérapie, on décide de reprendre prudemment quelques séances, en faisant des numérations formules répétées.

On fait 6 séances de 15 r.

Le 22 juillet 1953, sa numération donne :

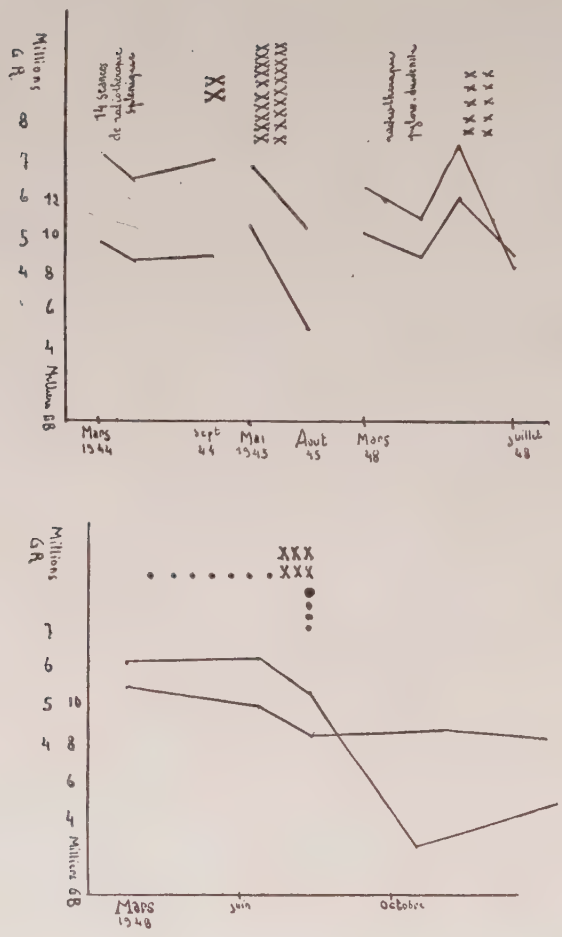
5.970.000 globules rouges
8.400 globules blancs

La malade se sent toujours fatiguée avec des arthralgies, myalgies et œdèmes péri-articulaires.

On injecte alors 4 mc de P 32 intra-veineux.

En octobre 1953, la numération formule donne les chiffres de :

2.730.000 globules rouges
9.000 globules blancs



La malade présente un faciès pale, des muqueuses décolorées, avec cependant la persistance d'une érythrémie des membres inférieurs.

On fait alors de petites transfusions.

En novembre 1953, la malade se sent un peu fatiguée, ses fluxions articulaires ont disparues.

Elle a :

3.880.000 globules rouges
8.700 globules blancs

Polynucléaires 70 %
Lymphocytes 28 %
Monocytes 2 %

En juillet 1954, nous revoyons la malade, sa formule est de :

4.380.000 globules rouges
9.000 globules blancs

Elle se plaint de troubles vasculaires des deux membres inférieurs.

En octobre 1954, elle est hospitalisée dans le Service de Cardiologie pour des réactions phlébitiques.

Observation XIII

M^me^ D... Maria, 46 ans : Le 13 octobre 1954, la malade est adressée à la consultation par le Docteur Beauvais pour maladie de Vaquez.

Le début de l'affection est difficile à préciser, elle se plaint de céphalées, pesanteurs, fourmillements. Elle présente, en plus, une érythrose de la face.

Le 20 octobre 1954, sa numération est de :

7.700.000 globules rouges
29.000 globules blancs
Polynucléaires Neutro 78 %
Monocytes 10 %
Lymphocytes 12 %

On fait trois séances de télérœngenthérapie de 15 r chacune et on donne à la malade 2 mc de P 32. La malade repart chez elle.

Le 25 janvier 1955, sa numération est de :

7.650.000 globules rouges
10.600 globules blancs
Polynucléaires 70 %

On lui expédie 2 mc de P 32.

Début mars, sa numération était de :

7.300.000 globules rouges
10.600 globules blancs

La malade est toujours très asthéniée.

On envoie à nouveau 2 mc de P 32.

DISCUSSION DE LA TECHNIQUE ET DES RÉSULTATS

Nous allons, avec l'expérience de nos 13 cas, analyser les modalités du traitement et les résultats obtenus.

Sur ces 13 malades, nous comptons 8 hommes et 5 femmes.

Leur âge s'échelonne entre 43 et 72 ans, avec une majorité de sujets âgés de 45 à 50 ans.

Nous avons choisi l'administration par voie orale, ce qui facilite le traitement à distance et, de plus, le cœfficient d'utilisation chez le malade à jeun est constant, bien que légèrement inférieur à celui de l'injection intra-veineuse.

Il faut noter l'absence d'incident ou d'action déplaisante lors de la prise du produit. Chez un malade (obs. 2) qui n'avait pu supporter les rayons X, le traitement au P 32 s'est passé sans incident.

Comme traitement d'attaque, nous associons au P 32 la téléradiothérapie totale, 3 à 6 séances — 15 r par séance — 2 séances par semaine. Nous avons une chute plus rapide des globules rouges, ce qui nous permet de passer sans risque les premières semaines de l'évolution.

Nous donnons comme dose initiale, le premier mois 4 mc de P 32 en 2 prises. Nous ne pensons pas que la dose de P 32 à administrer doit être proportionnelle à la gravité des polyglobulies ni au nombre des globules rouges.

En effet, la radiosensibilité n'est nullement liée au nombre de globules rouges, d'où la nécessité d'une certaine prudence dans la posologie.

Nous continuons les prises de P 32 en contrôlant régulièrement la numération formule sanguine et en tenant compte de l'évolution des signes cliniques.

Nous allons dresser un tableau qui montrera le nombre de globules rouges et de leucocytes, au début du traitement, puis après le traitement ; la quantité de P 32 nécessaire pour obtenir la rémission, et la durée de la rémission.

D'après le tableau, nous pouvons remarquer que des sujets ayant une augmentation relative des globules rouges, ont nécessité des doses de P 32 importantes ; et que, par contre, des polyglobulies importantes (cas 4, 5, 9) ont été réduites avec des prises peu élevées.

Donc, on le voit, la sensibilité des tissus est fort variable.

Parmi nos rémissions les plus importantes, il faut noter :

Une après 39 mois.

Une après 32 mois.

Trois après 2 ans.

Deux après 21 mois.

Nous avons eu trois récidives qui ont été facilement et rapidement contrôlées par le P 32.

Au point de vue clinique, tous nos malades ont été rapidement améliorés et la plupart, qui étaient des invalides chroniques, ont repris une vie de « bien portants ».

Chez aucun de nos malades, nous n'avons noté de complications hémorragiques ou thrombosantes ; de même, nous n'avons vu aucune évolution leucémique.

Quant aux complications dues au traitement par le P 32, nous avons rencontré :

Observations	Avant traitement au P 32		Après traitement au P 32		Quantité de P 32	Durée de la rémission	Récidive
	Globules rouges	Globules blancs	Globules rouges	Globules blancs			
1	9.700.000	13.000	4.900.000	6.800	16 mc	15 mois	
2	6.650.000	9.800	5.100.000	6.200	10 mc	39 mois	
3	6.840.000	9.300	4.600.000	5.900	14 mc	21 mois	
4	7.700.000	14.000	4.000.000	7.100	4 mc	17 mois	récidive en nov. 54 contrôlée en janv. 55
5	8.700.000	9.300	5.200.000	6.700	9 mc	24 mois	
6	7.800.000	10.200	5.100.000	6.000	7 mc	14 mois	récidive en sept. 53 contrôlée en déc. 53
7	5.850.000	8.200	4.900.000	6.300	19 mc	24 mois	
8	5.800.000	7.800	5.050.000	7.000	23 mc	15 mois	
9	7.800.000	20.200	5.700.000	7.300	10 mc	10 mois	
10	8.820.000	14.000	4.800.000	7.100	20 mc	26 mois	récidive en janv. 55 contrôlée en mars 55
11	8.700.000	12.900	2.340.000	3.900	15 mc	32 mois	
12	6.210.000	11.000	2.730.000	9.000	11 mc	21 mois	
13	7.700.000	29.000	le traitement est en cours				

— une légère leucopénie sans agranulocytose (obs. 10) apparue 6 mois après le début du traitement et qui a vite regressé ;

— une légère anémie (obs. 4) qui s'est réparée sans aucune autre influence qu'un traitement antianémique banal ;

— deux anémies importantes :

La première (cas 11) apparaît brusquement alors que le nombre de globules rouges est resté presque constamment autour de 6 millions ;

La deuxième (cas 12) survient chez une malade qui, depuis 1944, est traitée pour polyglobulie. Il faut remarquer qu'elle a subi, depuis cette date, plusieurs traitements par radiothérapie totale et rœntgenthérapie splénique, que le P 32 administré per os, début mars à fin juin n'a amené aucune amélioration, que la radiothérapie (6 séances de 15) n'a donné aucun résultat.

C'est alors qu'on injecte, en juillet, 4 mc de P 32 et qu'apparaît en octobre, une anémie qui d'ailleurs est vite améliorée par de petites transfusions.

Cet incident illustre la prudence avec laquelle doit être mené le traitement. L'injection de Phosphore, malgré une numération élevée, et les résistances précédentes aux radiations a suffi pour provoquer cette anémie intense.

CONCLUSIONS

Après cette étude sur le traitement de la Maladie de Vaquez par le phosphore radioactif, il est actuellement possible d'affirmer que le P 32 est la thérapeutique d'élection.

Il apporte une sédation manifeste des troubles, exerce une action intense sur la série rouge qui regresse progressivement, permet d'éviter les complications graves : thromboses, hemorragies.

Si comme on l'a vu, le traitement par le radiophosphore, n'est qu'un chapitre de la radiothérapie nous pouvons comparer : P 32 et télérængenthérapie.

Il semble que le P 32 donne une survie supérieure, et en outre ce mode d'irradiation présente des avantages d'importance.

En effet, notons : sa commodité d'administration.

Il a quelquefois suffi de quelques prises pour amener des rémissions de plusieurs mois, et éviter ainsi de nombreuses séances de radiothérapie.

Sa parfaite tolérance.

Le malade n'a plus à craindre le mal des rayons. Il peut suivre le traitement sans changer son mode de vie et surtout sans fatigue générale.

En tout état de cause, le P 32 par son affinité hématopoietique élective, sa courte vie, son aboutissant à un corps inactif

reste préférable à la télércœngenthérapie, qui, irradiant globalement les tissus entraîne souvent des troubles graves.

Les rechutes, en général tardives, sont sensibles au radiophosphore, et facilement contrôlées.

Les formes radiorésistantes sont extrêmement rares.

Le P 32 sous réserve de suivre la formule sanguine ne donne aucun ennui sérieux.

Les chutes globulaires un peu fortes que l'on a pu observer se réparent rapidement.

Grâce au phosphore radioactif, les malades ont une vie prolongée qui reste normale à tous les égards ; aussi n'est-ce pas sans raison que l'on a pu dire :

« Le P 32 est à la maladie de Vaquez ce que l'insuline est au diabète. »

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, Bordeaux, le 30 Mars 1955
Pour le Doyen,
L'Assesseur,
R. SIGALAS.

Vu, bon a imprimer :
Le Président du Jury,
J. REBOUL.

Vu et permis d'imprimer
Bordeaux, le 2 Avril 1955
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

ABBATT (J. L.). — Progrès récents dans le traitement de la polyglobulie vraie. « Practitioner », 158, 1005, 243-246, 1952.

AEBERSOLD (D. Ph.). — L'utilisation des isotopes en médecine. « Sem. Hôp. », Paris, **48,** 1949, 2083.

BAKER (J. de), LAWRENCE (J. H.). — L'association de la leucémie à la polycythémie vraie. « Presse Médicale », 1951, **59,** 461-463.

BARREAU (G.). — Les isotopes radioactifs en thérapeutique. Supplément « Paris Médical », 2, 1952, 99-102.

BEHRENS. — « Atomic Medicine », Thomas, Nelson, New-York, 1949.

BERJEKELUND (J.). — Radioaktivt Fosfor Leucœmia acuta. « Nordisk Medicine », 1952, **48,** 1037-1038.

BETHEIL, STURGIS, MEYERS. — Progress in internal Medicine : blood Leucemie. « Arch. Int. Medic. », 77-80, 1946.

BLOMFIELD (G. W.). — L'usage des radio-isotopes en thérapeutique. « Brit. Journ. Rad. », vol. XII, **273,** sept. 1950, 925-927.

BLUM. — Traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. Thèse, Paris, 1949, 982.

— « British Medical Bulletin », Londres. Les isotopes, **8,** 2-3, 11-246-300.

BYRON (E.). — Radioactive phosphorus in treatment of polycythemie vera. « Am. J. Med. Sc. », **712,** 1209, 1945.

CHAVOIX. — Les isotopes radioactifs. Thèse Médecine, Bordeaux, 1953.

CHINI (V.). — Essai de traitement de la polycythémie. « Haematologica », **33,** 776-777, 1949.

CLOSON (J.). — Traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. « Presse Medicale », 58-67, 1292, 95, 1950.

COLIEZ (R.), TUBIANA (M.). — Le traitement des polyglobulies par le phosphore radioactif. Journées E. Rad., 17 mai 1951, Paris.

COOCH. — Polycythemia vera. « Med. Am. Dist. of Columbia », **14,** 110, 1945.

CORE (J.). — Some recent applications of nuclear physic radiology, 337, octobre 1943.

COTTEROT. — Téléradiothérapie et maladie de Vaquez. « J. E. R. », **15,** 347-359, 1935.

CROIZAT (P.), BERGER (M.), CREYSSEL (R.). — Résultat du traitement de diverses hémopathies par le P 32. « J. Méd. », Lyon, **32,** 919-929, 1951.

DAHL. — Fer sérique et polyglobulie essentielle. « Nord. Radio. », **34,** 1907, 1943.

DAMESHEK (W.). — Physiopathology and course of polycythémia vera as related Therapy. « J. Am. Med. Asso. », **142,** 790-797, 1950.

DECOURT, JOLY, BLAIRE. — Téléradiothérapie et polyglobulie. « Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris », **20,** 812, 1937.

DELHERM, LAQUERRIERE. — Traité d'électroradiothérapie. Masson, Paris, 1951.

ERF (L. A.). — Primary polycythemia vera. Remissions produced by radiophosphorus. Blood, I, 102, 1946.

— Radiophosphorus as the treatment of choice in primary polycythemia. « Am. J. Med. », 362-366, oct. 1946.

ERF (L. A.), JONES (H. R.). — Le P 32 agent de traitement satisfaisant de la maladie de Vaquez et de ses manifestations. « Ann. Int. Med. », **19,** 587-601, 1943.

ERF (L. A.), LAWRENCE (J. H.). — Clinical Studies with the aid of radiophosphorus. « Annal of Int. Med. », 1941, **15,** 276-290.

FAURE (G.). — Introduction d'un nouvel agent thérapeutique dans le traitement de la maladie de Vaquez : le P 32. Diplôme E. Rad., 1949, N° 11.

FAUVERT (A.), MALLARME (J.), RAPIN. — Quelques observations de polyglobulies traitées par le P 32. « Bul. Soc. Méd. Hôp. Paris », **68,** nos 1 et 2, 76-80, janv. 1952.

FITZ, HODES (P. Y.). — Clinical experience with P 32 in treatment of certain blood dyscrasias. « Am. J. Med. Sc. », **204,** 662-665, 1942.

GOLDECK (H.). — Radiothérapie par le P 32 dans la polycythémie rubra vera. « Klin. Wochen », 28-30, 1952, nos 1 et 2.

GOULD (A.). — Thrompocytopenic purpura complicating radioactive phosphorus treatment in polycythemia vera. « Am. J. Med. », 1949, 7, 564-568.

GRAHAM. — Erythraemia polycythemia rubra vera. « Canad. M. A. J. », **42,** 281-284, 1940.

HAHN. — Isotopes in therapy. Academic Press, New-York, 1950.

HALL (B. E.). — In symposium on isotopes in biology and medicine. Wisconsin University Press., éd.

HALL (B. E.), WATKINS (C. H.), HARGRAVES (M. M.), GIFFIN H. Z.). — Résultats et accidents hématologiques du traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. « Am. J. Med. Sc. », **209,** 712-717, 1945.

HALL (B. E.), WATKINS (C. H.). — Le traitement de la maladie de Vaquez par le P. 32. « Am. J. Med. Sc. », **213,** 621, 1947.

— Le P 32 dans le traitement des dyscrasies sanguines. « Med. Clin. North. Am. », **31,** 833-841, 1947.

HORST (W.). — La radiothérapie de la polycytémie par le P 32. « Deut.Med. Wosch », **76,** 1237-1241, 1951.

HUFF (R. L.), HENNESSY (G.), AUSTIN (M.), GARCIA (J.), ROBERTS (B.), LAWRENCE (J. H.). — Plasma and red cell iron turnover in normal subjects and in patients having various hematopoietic disorders. « J. Clin. Investigation », 1950, **29,** 1041-1052.

HULLIN. — Pathogénie des polyglobulies. Thèse, Paris, 1948, 873.

JACOBSON (L.). — Applications de l'or et du phosphore radioactifs. Congres Intern. Radiol., Londres, juillet 1950.

JOLIOT (P.). — Les applications biologiques des radioéléments artificiels. « Bull. Acad. Méd. », Paris, **187,** 617-622, 1943.

LAMARQUE (P.), THIBAUD (E.). — Utilisation clinique du P 32 dans le traitement des diverses hémopathies. « J. de Radiol. », 1952, **33,** 501-504.

LAWRENCE (J. H.), ROBBINS. — Téléradiothérapie des polyglobulies. « Am. J. Rœnt. », **51,** 230-233, 1944.

LAWRENCE (J. H.). — The control of polycythemia by marrow inhibition. « J. A. M. A. », 1949, **141,** 13-18.

LAWRENCE, HUNDALE (J.). — L'usage clinique des radioisotopes. Bull. New-York Acad., vol. XXVI, oct. 1950, 639-669.

LEDERER. — Résultats obtenus avec l'emploi des isotopes radioactifs. « Ann. d'endocrinologie », t. II, **5,** 1950, 459-470.

LOW-BEER (B. V. A.), BLAIS (R.), SCOFIELD (N.). — Estimation of dosage for intravenous administered 32 P. « Am. J. Rœntgenol. », 1952, **77,** 28-41.

MALLET (L.), LECAMUS (H.). — Applications thérapeutiques actuelles des radio-éléments artificiels. « Journal de Radiologie », 492-493. 1947.

MALLET (L.). — Les isotopes radioactifs en biologie et médecine. « Paris Médical », **6,** 1946.
— Applications biologiques des substances radioactives. « Presse Médicale », **50,** 341-342, 1942.

MARLY (D. L.), LEVY (S. R.). — Métabolisme du phospore. « J. Am. Chem. Soc. », **61,** 2588, 1939.

MARCHAL (G.), MALLET (L.). — Téléradiothérapie dans la maladie de Vaquez. « Arch. Elect. Méd. », **209,** 246, 1935.

MARINELLI (L. D.), QUIMBY (E. H.), HINE (G. J.). — Dosage determination with radioactive isotopes. « Am. J. Rœntgenol. », 1948, **59,** 260-281.

MARSHAK (A.). — Effets des rayons X sur l'érythropoièse. « Radiology », **39,** 621, 1949.

MAYNEORD. — Some applications of nuclear physics to Medicine. « British J. of Radiology Sup. », **2,** 1950.

MITCHELL (J. S.). — Aspects pratiques des radioisotopes en rapport avec les traitements médicaux. « British Med. J. », sept. 1951, 747-754.

MONTAGNE (J.). — Intérêt du P 32 dans la thérapeutique de la maladie de Vaquez. Thèse, Paris, 1953.

MOFFIT (H. C.), LAWRENCE (J. H.), BERLIN. — Polycythémie vraie. Aspects cliniques et expérimentaux. « Rev. Hemat. », 1951, **6,** 463-469.

MOSCHOWITZ (E.). — Essays on biology of disease biology of polycythémia vera. « J. Mt. SINAI Hosp. », 1944, **11,** 232-235.

MULLER. — Utilisation thérapeutique des isotopes radioactifs artificiels. « Brux. Med. », XXXI, 37, **16,** 1951.

NORMAN, - ALLEN. — Vascular complication of polycythemia. « Am. Heart J. », **13,** 257-274, 1937.

ODENTHAL (F.). — L'utilisation thérapeutique du P 32 dans la polycythémie vraie. « Deut. Med. Wochen », 76, **93,** 763-767, 1951.

— Le traitement de la polyglobulie vraie par le P 32. « Strahl », **85,** 1, 199-203, 1951.

PRENTICE (T. C.), BERLIN (N. I.), LAWRENCE (J. H.). — Effect of therapy on blood volume, blood presure and spleen size in polycythemia vera. « Arch. Int. Med. », 1952, **89,** 584-590.

REBOUL, BROUSTET, CHAVOIX. — Traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. S.E.R.S.O., Nice, mars 1953.

REBOUL, CHAVOIX. — Utilisation médicale des isotopes radioactifs. « Jour. Médecine Bx », n° 6, juin 1952.

REINHARD (E. M.), MOORE (C. V.), BIERBAUM (O. S.). — Le P 32 agent thérapeutique, « J. lab. et clin. Méd. », **31,** 107-114, 1946.

ROSENTHAL (N.), BASSEN (F. A.). — Course of polycythemia. « Arch. Int. Méd. », **62,** 903, 1938.

ROUCAYROL (J. Cl.). — L'utilisation médicale des radioisotopes artificiels. « Concours Médical », 15 déc. 1951, 4199-4204.

ROUQUES. — Le radiophosphore en thérapeutique. « Presse Médicale », 28 fév. 1948, 151-152.

SCHWARTZ (S. O.), EHRLICH (L.). — Relationship of polycythemia vera to leukemia ; critical review. « Acta hœmat. », 1950, **4,** 129-147.

SIMON (S.). — Traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. « Nota clin. Belg. », **4,** 382-387, 1949.

STROEBEL (C. F.), HALL, PEASE (G.). — Valeur du traitement de la polyglobulie primitive par le P 32. « J. Am. Med. Ass. », **146,** 1301-1307, 1951.

STROHL (A.), BERGER (M.). — Applications médicales des isotopes radioactifs. Masson, éd., Paris, 1946.

TINNEY (W. S.), HALL (B. E.), GIFFIN (H. Z.). — Complications hématologiques de la polycythémie vraie. « Proc. Staff. Mayo. Clinic », **18,** 227, 1943.

— The prognosis of polycythemia vera. « Proc. Staff. Mayo. Clinic », **20,** 306-310, 1945.

TUBIANA (M.). — Symposium on the use of isotopes in biology and medicine. Wisconsin University, 1948.

— Les isotopes radioactifs en médecine et biologie. Masson, éditeur, 1950.

— Le traitement de la polyglobulie essentielle par le P 32. « Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », **68,** 124-126, 1952.

— Le traitement moderne de la polyglobulie essentielle. « Acquisitions médicales récentes », 1953, Flammarion, édit.

TUBIANA (M.), SCHAPIRA (Mme F.). — Polyglobulies essentielles et fer sérique. « Presse Médicale », **59,** 1324-1325, 1951.

VIDEBAECK (A.). — Polycythemia vera course and prognosis. « Acta Med. Scandinav. », 1950, **138,** 179-187.

WARREN (S.). — The therapeutic use of P 32. « Am. J. Med. Sc. », **209,** 701-711, 1945.

WASSERMAN (L. R.), DOBSON (R. L.), LAWRENCE (J. H.). — Blood oxygen studies in normal subjects and in 51 subjects with polycythemia. « J. Clin. Investigation », 1949, **28,** 60-65.

WASSERMAN (L. R.), LAWRENCE (J. H.), BERLIN (N. I.), DOBSON (R. L.), ESTREN (S.). — The bone narrow picture in polycythemia vera before and after treatment with radioactive phosphorus. « Acta Med. Scandinav. », 1952, **143,** 442-449.

WILKINSON (J. F.), FLETCHER (F.). — Effect of chlorethylamine hydrochlorides in leukœmia, and polycythemia vera. Lancet, 1947, **253,** 540-545.

WISEMAN (B. K.), ROHN (R. S.), BOURONCLE (B.), MYERS (W.). — Le traitement de la maladie de Vaquez par le P 32. « Ann. Int. Med. », 1951, **34,** 311-330.

Dépôt légal effectué en 1955 (2e trimestre)

31.3832 — Imprimerie R. Ottaviani, 4, place Decazes, Libourne (Gironde)